

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

Н. В. Марченков¹, Г. А. Хуткина²

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В статье приведен краткий исторический обзор возникновения и развития системы фармаконадзора в мире и в Республике Беларусь. Рассмотрены современное состояние и нормативная правовая база системы фармаконадзора в Республике Беларусь как основного инструмента пострегистрационного мониторинга на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства. Показано, что нежелательные реакции представляют собой значительную угрозу для системы здравоохранения, так как способны оказывать непосредственное влияние на здоровье, длительность и качество жизни пациента, иметь существенные экономические последствия. Особое внимание уделено проблемам репортирования случаев развития нежелательных реакций, роли медицинских и фармацевтических работников и пациентов в процессе мониторинга безопасности лекарственных средств. Представлена аргументация необходимости совершенствования системы фармаконадзора в Республике Беларусь. Даны рекомендации по повышению эффективности функционирования системы фармаконадзора для поддержания общественного здоровья и обеспечения населения страны безопасными, эффективными и качественными лекарственными средствами.

Ключевые слова: лекарственное средство, нежелательная реакция, безопасность фармакотерапии, фармаконадзор, спонтанное сообщение, репортирование, мониторинг безопасности лекарственных средств, фармацевтический рынок.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение доступности медицинского обслуживания, в том числе лекарственного обеспечения, является одним из основных принципов государственной политики Республики Беларусь в области здравоохранения и в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) [1, 2]. Согласно «Государственной программе развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь на 2016–2020 годы», необходимо содействовать обеспечению лекарственной безопасности страны, модернизации фармацевтического сектора экономики и т.д. К 2020 году предусматривается достижение доли отечественных ЛС на внутреннем рынке в стоимостном выражении не менее 55 %, а удельного веса экспорта ЛС в общем объеме их производства – не менее 40 % [3]. Без выстроенной системы фармаконадзора отечественным предприятиям невозможно будет обеспе-

чить выход ЛС на внешние рынки, повысить экспорт своей продукции.

В нашей стране действует Республиканский формуляр ЛС, на основе которого формируются списки основных ЛС, осуществляются государственные закупки, разрабатываются клинические протоколы и методы оказания медицинской помощи. Новые данные по эффективности и безопасности способны существенно повлиять на эти компоненты [4].

Широкое применение ЛС может как приносить пользу, так и оказывать неблагоприятное воздействие на организм в виде нежелательных реакций (НР). Согласно Надлежащей практике фармаконадзора (НПФ), НР – это непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением ЛС и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого ЛС [5].

Во врачебной практике все чаще поднимается проблема полипрагмазии – мно-

жественного необоснованного применения ЛС, так как пациенты, как правило, имеют в анамнезе несколько хронических заболеваний, вследствие чего получают назначения от врачей-специалистов различных профилей. Риск развития НР зависит от числа применяемых ЛС, поэтому неблагоприятным последствиям полипрагмазии наиболее подвержены пациенты пожилого возраста [6, 7].

Полипрагмазия может наблюдаться и в ходе самолечения, так как пациенты не сообщают о ЛС, которые применяют самостоятельно. Врачи не учитывают данную информацию и делают назначения, повышая вероятность развития НР. В итоге нерациональное применение ЛС при самолечении приводит к негативным последствиям для организма в виде НР разной степени тяжести со стороны различных органов и систем [8].

В ходе лечения могут возникать как известные, так и не описанные ранее НР, так как информация, полученная на дорегистрационном этапе в ходе доклинических и клинических испытаний, может содержать неполные сведения относительно возможных НР. Так, для обнаружения редких НР, которые встречаются у 1 из 10000 пациентов, необходимо пройти терапию изучаемым ЛС как минимум 30000 человек [9].

Понимание причин и факторов риска развития НР и их связи с действующими веществами имеет первостепенное значение для специалистов в сфере здравоохранения, так как с помощью полученной информации можно прогнозировать развитие НР, обеспечивать безопасное применение ЛС и, при необходимости, проводить коррекцию терапии.

Во многих странах НР входят в первую десятку ведущих причин смертности населения [10]. Также НР занимают пятое место среди всех причин смертности в условиях стационара. В Евросоюзе ежегодно от НР умирают 197000 человек [11]. По имеющимся данным, вследствие НР происходят 2,5–30,7 % случаев госпитализаций [12]. При этом около 59 % случаев госпитализаций, связанных с применением ЛС, можно предотвратить [13]. По данным мета-анализа обсервационных исследований, у пожилых людей вероятность госпитализации вследствие НР в 4 раза выше, чем у более молодых (16,6 % против 4,1 %). Несмотря на это, значительную часть этих госпита-

лизаций можно предотвратить: у пожилых пациентов уровень предотвратимости достигает 88 %, у молодых людей – 24 % [14].

НР могут иметь существенные экономические последствия, увеличивая продолжительность пребывания пациентов в стационарах и средства, затраченные на госпитализацию [15]. Например, в США годовая стоимость последствий, связанных с назначением ЛС в результате неоптимизированной лекарственной терапии, составляет 528,4 млрд. долларов [16]. В Евросоюзе расходы, связанные с НР, достигают 79 млрд. евро в год [11].

Таким образом, НР представляют собой значительную угрозу для системы здравоохранения, так как способны оказывать непосредственное влияние на здоровье, длительность и качество жизни пациента, поэтому применение ЛС в клинической практике должно базироваться на обязательной оценке соотношения польза-риск, когда польза от воздействия ЛС превышает потенциальный риск. Учитывая вышеизложенное, в условиях стремительного роста фармацевтического рынка особое место занимает контроль за безопасностью ЛС, который осуществляется в рамках фармаконадзора.

Цель настоящего исследования – обзор развития и современного состояния системы фармаконадзора (СФ) как основного инструмента пострегистрационного мониторинга безопасности и эффективности ЛС на всех этапах его жизненного цикла, аргументация проблем репортирования случаев нежелательных реакций, представляющих значительную угрозу для системы здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали публикации в научных журналах поисковой платформы Web of Science и базы данных Российского индекса научного цитирования. Применяли логико-теоретические методы исследования: контент-анализ, целенаправленную аналитическую компиляцию данных, анализ, синтез, обобщения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Краткий исторический обзор

Активное развитие СФ было связано с некоторыми лекарственными катастрофа-

ми. Так, в США в 1937 г. 107 детей умерли при применении «Элексира», жидкой формы сульфаниламидов. После этого в Федеральный закон США «Food, Drug and Cosmetic Act» в 1938 г. было добавлено требование для производителя доказательства безопасности ЛС перед его выходом на фармацевтический рынок. В 1958–1961 гг. произошло еще одно событие, получившее название «талидомидовая трагедия», которое было связано с широким применением беременными женщинами нового ЛС «Талидомид» для лечения токсикоза в I триместре. Считалось, что данное ЛС, обладая противорвотным, седативным и снотворным действием, является безопасным. Уже в 1961 году немецкими учеными была выявлена связь между приемом талидомида пациентками на ранних сроках беременности и возросшим числом врожденных пороков (фокомелии – недоразвитие проксимальных отделов конечностей) у новорожденных детей. В результате применения талидомида по разным источникам от 8 000 до 12 000 детей родились с физическими уродствами [17].

Талидомидовая трагедия послужила толчком к принятию в США поправок к «Закону о ЛС» (Drug Amendment Act) в 1962 г., требующих от производителя проведения исследований фазы I–III по безопасности и эффективности нового ЛС, что в будущем стало обязательной практикой во многих странах мира [17].

В это же время появилась и система спонтанных сообщений (СС) как основного способа получения информации о НР на ЛС. Метод СС, или спонтанного репортирования, – это добровольная передача данных регуляторным органам или держателям регистрационных удостоверений, которые содержат описания одной или нескольких НР у пациента, принимавшего одно или несколько ЛС, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или любого иного метода организованного сбора данных [5]. В 1963 г. это требование было введено в Германии. В 1964 г. в Великобритании появилась схема «желтой карты» (Yellow Card Scheme), названная так по цвету бланка-извещения, в которой были разработаны основные принципы метода СС и практические аспекты применения [18]. Схема «Желтая карта» представляет собой систему для репортирования случаев развития НР при

применении ЛС в Великобритании и является основным источником сведений о НР, благодаря которым возможно обнаружение новой информации. Схема была введена в действие после трагедии с талидомидом и включает в себя заполнение и бесплатную отправку специалистами в области здравоохранения или пациентами желтой карты, форма которой представлена в приложении к Британскому национальному формуляру (BNF), а также на сайте Британского агентства по контролю за оборотом ЛС и товаров медицинского назначения (MHRA). Данная схема позволяет собирать и аккумулировать информацию о подозреваемых НР. После сбора и обработки полученных данных MHRA может опубликовать с целью информирования специалистов в сфере здравоохранения новые меры предосторожности и рекомендации, касающиеся определенных НР и направленные на минимизацию риска развития НР [18].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) хорошо осознала необходимость системы надзора для своевременного ограничения небезопасных ЛС на рынке. Это стало основой для начала Международной программы ВОЗ по мониторингу ЛС. По определению ВОЗ, фармаконадзор (Pharmacovigilance, vigilance – бдительность, англ.) – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с ЛС [19].

Программа ВОЗ по международному мониторингу безопасности ЛС действует с 1967 г. А с 1968 г. в городе Уппсала (Швеция) функционирует Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу ЛС (UMC).

В СССР становление СФ связано с созданием в 1969 г. на базе Министерства здравоохранения СССР Отдела учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии ЛС, преобразованного в 1973 г. во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств (ВЦПДЛ). На тот момент организация выполняла функции системы мониторинга безопасности ЛС. Была создана первая специальная форма карты-извещения о НР, издавался ежемесячный реферативный журнал «Побочные действия лекарственных средств». В связи

с распадом СССР при ликвидации Минздрава СССР в 1991 г. работа по регистрации и выявлению НР была приостановлена [17].

В 1997 году Министерством здравоохранения Республики Беларусь приказом № 250 было принято решение о создании унитарного предприятия «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (УП «ЦЭИЗ»), целью которого в настоящее время является проведение мероприятий по обеспечению безопасности, эффективности и качества ЛС, фармацевтических субстанций, изделий медицинского назначения и медицинской техники [20]. Предприятием были разработаны основополагающие документы по фармаконадзору. Так, учет информации о побочных реакциях ЛС осуществлялся в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 211 от 25.06.1999 г. «О совершенствовании учета информации о побочных реакциях ЛС». Анализ, выявление и сбор информации о побочных реакциях ЛС регулировались инструкцией «Организация выявления, сбора и анализа информации о побочных реакциях ЛС, ИМН и МТ» от 01.12.2003 г. Также была утверждена учетная национальная форма извещения о подозреваемых побочных реакциях ЛС, ИМН и МТ [21].

Республика Беларусь на правах наблюдателя в 2002 г. вступила в Программу ВОЗ по международному мониторингу безопасности ЛС. В ноябре 2003 г. на базе УП «ЦЭИЗ» было создано новое структурное подразделение – Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория, функцией которой также является дальнейшее развитие национальной программы мониторинга лекарственной безопасности [21].

Таким образом, в Республике Беларусь была заложена основа национальной системы мониторинга безопасности фармакотерапии.

Современное состояние и нормативная правовая база фармаконадзора в Республике Беларусь

Для эффективного функционирования СФ должна формироваться на уровне нескольких систем:

- производителей ЛС;
- отдельных государств в виде национальных СФ;

– наднациональном уровне под эгидой ВОЗ [22].

Общие положения о СФ представлены в статье 11 Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах». СФ представляет собой комплекс мероприятий, направленных на своевременное выявление всех изменений в соотношении пользы и риска ЛС, а также на минимизацию негативных последствий их применения [2].

СФ является одним из путей реализации государственной политики Министерства здравоохранения Республики Беларусь в сфере обращения ЛС [2] и должна быть организована как на уровне Министерства здравоохранения, так и на уровне любого предприятия-производителя ЛС [23]. При этом СФ выстраивается в соответствии с требованиями НПФ, утвержденной и введенной в действие 04.06.2015 г. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 80 «Об утверждении технического кодекса установившейся практики» [24]. НПФ, разработанная на основе Руководств ЕС, устанавливает порядок осуществления контроля безопасности ЛС, своевременного выявления всех изменений в соотношении пользы и риска ЛС, разработки и внедрения мер по обеспечению применения ЛС при превышении пользы над риском [5].

За создание и эффективное функционирование СФ на фармацевтическом предприятии отвечает уполномоченное лицо по фармаконадзору, имеющее соответствующие теоретические и практические знания в области медицины, фармацевтических наук, эпидемиологии и биостатистики. Уполномоченное лицо по фармаконадзору осуществляет контроль за всеми аспектами СФ [2, 23].

Министерство здравоохранения контролирует производителей ЛС по вопросам СФ в соответствии с требованиями НПФ. Регуляторный орган вправе принимать решения о введении дополнительных мер для подтверждения профиля безопасности и (или) эффективности ЛС, а также о внесении изменений в инструкции по медицинскому применению, изъятии из обращения ЛС, введении системы управления рисками согласно требованиям НПФ [23].

СФ в Республике Беларусь организуется Министерством здравоохранения на

базе УП «ЦЭИЗ», в основные задачи которого входит обеспечение безопасности ЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь; своевременное выявление всех изменений в соотношении пользы и риска ЛС; обеспечение применения ЛС при условии превышения пользы над риском; реализация мер по обеспечению населения Республики Беларусь безопасными, эффективными и качественными ЛС. УП «ЦЭИЗ» отвечает за организацию работы с информацией о НР на ЛС и изменениями в профиле безопасности ЛС, взаимодействие с производителями ЛС и работниками в сфере здравоохранения по вопросам фармаконадзора в соответствии с требованиями НПФ и своевременное размещение новых данных по безопасности в информационных источниках (на официальном сайте УП «ЦЭИЗ» в разделе «Безопасность» и в журнале «Новости экспертизы и регистрации») [23].

Для реализации поставленных задач УП «ЦЭИЗ» активно участвует в расследовании случаев серьезных НР, в том числе с летальным исходом, с целью оценки причинно-следственной связи между НР и ЛС, регулярно организует обучающие семинары для повышения уровня квалификации отечественных и зарубежных специалистов в сфере фармаконадзора. Также специалисты УП «ЦЭИЗ» проводят просветительскую работу среди работников в сфере здравоохранения и населения о необходимости репортирования случаев НР.

Раньше соответствующие меры принимались только после развития НР в процессе фармакотерапии. В настоящее время приоритетным направлением в деятельности УП «ЦЭИЗ» по организации СФ является предупреждение и минимизация рисков, связанных с применением ЛС [22]. Система управления рисками считается одной из важнейших составляющих СФ, ключевым элементом которой является обновляющийся на протяжении всего жизненного цикла план управления рисками – документ, разрабатываемый производителями ЛС и направленный на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с ЛС, включая оценку эффективности данных мероприятий [5]. Благодаря внедрению планов управления рисками, предусматривающих изучение ЛС на раннем пострегистрационном этапе, происходит реализация но-

вой концепции [22]. В ходе процедуры согласования планов управления рисками УП «ЦЭИЗ» оказывает консультационную помощь держателям регистрационных удостоверений в отношении как рутинных, так и дополнительных мероприятий по фармаконадзору и мер по минимизации рисков.

В настоящее время в области наиболее социально значимой фармакотерапии национальной системой внедрены и реализуются программы активного мониторинга безопасности ЛС [22]. Так, с целью реализации мер по обеспечению безопасного и эффективного применения бедаквилина в составе комбинированной терапии мультирезистентных форм туберкулеза в Республике Беларусь с 2015 года выполняется программа интенсивного когортного мониторинга. На данный момент времени УП «ЦЭИЗ» совместно с держателями регистрационных удостоверений проводит работу по внедрению программы контролируемого доступа при применении инфузионных растворов на основе гидроксипрохлорида, направленной на ограничение использования данных ЛС у пациентов в критическом состоянии, и программы предотвращения беременности при применении «вальпроатов», направленной на минимизацию риска неблагоприятных исходов беременности [20].

При выявлении изменения соотношения польза-риск предусмотрена возможность приостановки регистрационного удостоверения на срок до 6 месяцев, при этом в дальнейшем возможно принятие решения о прекращении действия регистрационного удостоверения [2]. Так, в 2018 году, в связи с невозможностью минимизации риска серьезных поражений печени при использовании ЛС «Катадалон» (капсулы, действующее вещество флупиртин), соотношение польза-риск было признано неблагоприятным и регистрационное удостоверение на данное ЛС было отозвано [25]. В 2019 году Министерство здравоохранения Республики Беларусь приняло решение об отзыве с рынка определенных серий валсартан-содержащих ЛС в связи с выявлением в субстанции канцерогенной примеси и о приостановлении реализации и медицинского применения ЛС, содержащих фенспирид из-за наличия у данного действующего вещества проаритмогенного действия [20].

Для эффективного функционирования СФ производители, медицинские и фармацевтические работники должны предоставлять информацию о выявленных НР в порядке, определяемом Министерством

здравоохранения Республики Беларусь [2, 26].

На рисунке 1 схематично представлено взаимодействие участников процесса организации работы с НР.

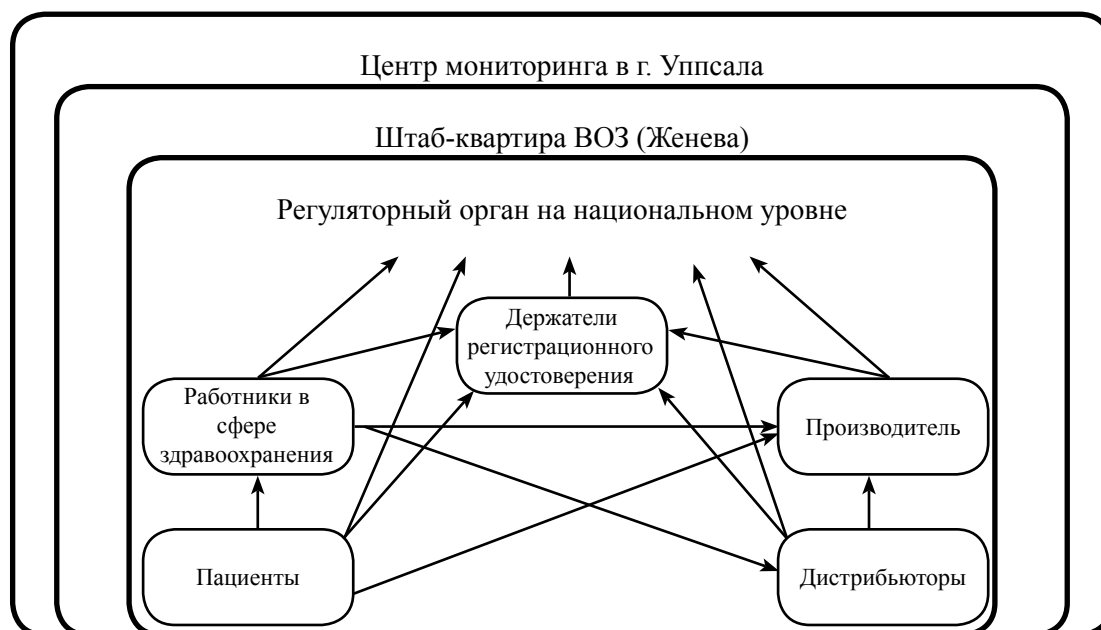


Рисунок 1. – Взаимодействие участников при организации работы с НР [27]

Сроки и особенности процесса передачи информации о зарегистрированных случаях развития НР описаны в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь №48 от 17.04.2015 г. Для производителей ЛС Республики Беларусь в случае выявления серьезной НР на зарегистрированное ЛС на территории Республики Беларусь, а также серьезной непредвиденной НР, выявленной на территории зарубежного региона, сообщение о зарегистрированном случае необходимо передать в УП «ЦЭИЗ» в течение 15 календарных дней в виде утвержденного по форме извещения. Также в течение данного срока производители обязаны предоставить информацию обо всех изменениях, проблемах и ограничениях, связанных с безопасностью или эффективностью ЛС, в регуляторный орган [26].

Специалисты в сфере здравоохранения обязаны предоставлять информацию в срок до 3-х календарных дней о серьезных НР, также о НР, возможной причиной которых являются некачественные ЛС; до 10 календарных дней – о непредвиденных НР, отсутствии терапевтической эффективно-

сти, а также о развитии антибиотикорезистентности [26].

Государствами-членами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) 23.12.2014 г. в Москве было заключено «Соглашение о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС» с целью формирования общего фармацевтического рынка и обеспечения населения безопасными, эффективными и качественными ЛС. Также Решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕАЭК) от 03.11.2016 г. № 87 были утверждены «Правила надлежащей практики фармаконадзора» (GVP) ЕАЭС. Данное Решение вступило в силу с началом действия единого рынка ЕАЭС с 06.05.2017 г. [28, 29].

Согласно Распоряжению Совета ЕАЭК от 17.05.2017 г. № 15, до конца 2019 года регуляторный орган Республики Беларусь должен обеспечить разработку двух проектов, связанных с вопросами фармаконадзора:

- правила проведения инспектирования на соответствие требованиям Правил НПФ ЕАЭС;
- требования по процедуре проведения инспекции СФ держателя регистрационного удостоверения [30].

Проблемы репортирования в системе фармаконадзора

Несмотря на то, что последние годы характеризуются положительной динамикой в системе развития фармаконадзора, в процессе мониторинга безопасности ЛС специалисты сталкиваются со следующими проблемами:

1. Низкий уровень репортирования о случаях развития НР со стороны специалистов в сфере здравоохранения.

По имеющимся данным, во всем мире репортируется всего 6–10 % случаев развития НР [31]. На сегодняшний день качество репортирования в Республике Беларусь находится на достаточно низком уровне, так как не все участники фармацевтического рынка осознают значимость обнаружения НР, возникающих на фоне применения ЛС, несмотря на способность данного аспекта оказывать огромное влияние на общественное здравоохранение.

Одной из причин является недостаточная информированность врачей и студентов медицинских ВУЗов в Республике Беларусь по проблеме безопасности ЛС. Опрос 172 студентов Белорусского государственного медицинского университета и Витебского государственного медицинского университета показал, что 58,72 % из опрошенных никогда не получали сведений о системе информирования в Республике Беларусь о НР на ЛС. Кроме того, 77,3 % студентов даже незнакомы с формой извещения о НР, 89 % не знают, каким образом заполняется бланк извещения, а 87,2 % студентов нигде не встречали информацию о процессе подачи извещения [32].

Также было проведено анкетирование 350 врачей-специалистов различных профилей, основу которых составил терапевтический – 63,1 %. Средний стаж работы респондентов – 18,35 лет \pm 11,83. Было выявлено, что из них 33 % не осведомлены о системе информирования о НР на ЛС. При этом 42,3 % специалистов отметили, что не знакомы с формой извещения о подозреваемой побочной реакции, а 53,4 % не знают порядок заполнения данного извещения [32].

Недостаточное репортирование случаев развития НР является главным недостатком системы фармаконадзора. Данная проблема существует и в странах с высококоразвитой СФ. Основными причинами

недостаточного репортирования являются такие заблуждения специалистов в сфере здравоохранения, как мнение о доскональной изученности серьезных НР к моменту выхода ЛС на фармацевтический рынок, невозможности определения достоверной связи между ЛС и НР, необходимости репортирования только случаев развития серьезных или непредвиденных НР, а также тех случаев, в которых специалист уверен в наличии связи между ЛС и наблюдаемой НР. Они убеждены, что одно сообщение неспособно повлиять на медицинские знания о ЛС. Кроме того, у специалистов в сфере здравоохранения присутствует страх быть вовлеченными в судебный процесс из-за своей профессиональной некомпетентности, а также нехватка времени для заполнения формы извещения [33]. Помимо этого, репортированию может препятствовать стремление специалиста опубликовать серию случаев развития НР, наличие финансовой выгоды или чувство вины за нанесенный ущерб [34].

2. Низкая осведомленность населения по вопросам безопасности ЛС.

СС, поступающие от пациентов, являются важным источником информации, которая может иметь большое значение при идентификации новых НР и обнаружении сигналов по безопасности [35]. Несмотря на возможность передачи сообщений о случаях развития НР, среди населения наблюдается низкая информированность по вопросам мониторинга безопасности и эффективности ЛС: доля СС, полученных от пациентов, составляет в среднем 9 %, а в странах с неразвитой системой спонтанного репортирования – менее 1 % от общего числа СС [36].

Согласно результатам систематического анализа научных исследований, проведенных в основном в Великобритании, Нидерландах и Австрии, к основным препятствиям для передачи пациентами сведений о случаях НР относятся: плохая осведомленность о системе репортирования, непонимание того, кто должен сообщать о НР, затруднения при процедуре репортирования, отсутствие обратной связи по представленным сообщениям, расходы при отправке сообщения по почте, выздоровление и негативный опыт передачи сообщений [37].

3. Неполноценность сведений из поступающих СС для качественного анализа

причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием НР.

Существенная часть сообщений, поступающих в регуляторный орган (около 30 %), не содержит данных, необходимых для проведения полноценного анализа развития НР и оценки их тяжести, так как репортеры не всегда могут дать самостоятельную оценку причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием НР и объективно оценить степень их тяжести [38, 39].

4. Недостаток врачей-клинических фармакологов в системе практического здравоохранения.

Деятельность, проводимая по совершенствованию СФ, должна быть направлена на повышение эффективности работы по контролю безопасности ЛС, принятию необходимых мер минимизации риска для сохранения благоприятного соотношения польза-риск. Введение должности врача-клинического фармаколога в учреждениях здравоохранения, в обязанности которого входит организация регистрации НР на ЛС, проведение их анализа, осуществление контроля за информированием о НР, участие и организация в рассмотрении ошибочных назначений по применению ЛС, также направлено на решение существующих проблем репортирования в СФ [39, 40]. Несмотря на то, что служба клинической фармакологии в целом в Республике Беларусь сформирована, специалистов в этой области не хватает и их должностные обязанности вынуждены выполнять врачи других специализаций [41].

В организациях здравоохранения, не имеющих врачей-клинических фармакологов, работа по предоставлению сведений о выявленных НР практически не ведется [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Беларусь СФ, организованная на республиканском уровне и на уровне держателей регистрационных удостоверений, в настоящее время находится на этапе активного развития. Укреплению и повышению эффективности функционирования системы мониторинга безопасности и эффективности ЛС должны способствовать совместные усилия и системная работа всех участников жизненного

цикла ЛС, что позволит в полном объеме обеспечить население страны безопасными, эффективными и качественными ЛС. Связующим звеном между специалистами здравоохранения и производителями ЛС является УП «ЦЭИЗ», выполняющий важную координирующую функцию. Однако с учетом скорости развития импорто- и экспортозамещающих производств в условиях продуктивного взаимодействия всех участников жизненного цикла ЛС и комплексного подхода к совершенствованию СФ необходимо:

- увеличение уровня репортирования случаев развития НР со стороны специалистов в сфере здравоохранения за счет повышения мотивации и упрощения заполнения карт-извещений онлайн, а также проведения круглых столов по вопросам фармаконадзора;

- активное привлечение работников здравоохранения для репортирования сообщений о случаях НР;

- повышение осведомленности населения по вопросам безопасности ЛС (распространение образовательных материалов в аптечных организациях и учреждениях здравоохранения, публикации в печатных изданиях);

- введение должности врача-клинического фармаколога во всех организациях здравоохранения.

SUMMARY

N. V. Marchenkov, H. A. Hutkina
URGENT ISSUES OF THE
PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN
THE REPUBLIC OF BELARUS

The article presents a brief historical overview of the origin and development of the pharmacovigilance system in the world and in the Republic of Belarus. The current state and legal framework of the pharmacovigilance system in the Republic of Belarus as the main tool for post-marketing monitoring at all stages of the drug life cycle are reviewed. It is shown that adverse reactions present a significant threat to the health care system as they can have a direct impact on the patient's health, longevity and quality of life and have significant economic consequences. Special emphasis is put on the problems of reporting cases of adverse reaction development, the role of medical and pharmacy workers and patients in the process of monitoring

the safety of medicinal products. The argument of the necessity to improve the pharmacovigilance system in the Republic of Belarus is presented. Recommendations of improving the efficiency of the pharmacovigilance system were made for maintaining public health and providing the population of the country with safe, effective and high-quality medicinal products.

Keywords: medicinal product, adverse reaction, safety of the drug therapy, pharmacovigilance, spontaneous report, reporting, drug safety monitoring, pharmaceutical market.

ЛИТЕРАТУРА

1. О здравоохранении: Закон Республики Беларусь, 18 июня 1993 г., № 2435-ХІІ в редакции Закона Республики Беларусь, 21 октября 2016 г., № 433-З // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2016. – 2/2431.
2. О лекарственных средствах: Закон Республики Беларусь, 20 июля 2006 г., № 161-З в редакции Закона Республики Беларусь 29 июня 2016 г., № 386-З // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2016. – 2/2384.
3. Об утверждении Государственной программы развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь на 2016–2020 годы: постановление Совета Министров Республики Беларусь, 28 декабря 2015 г., № 1096 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2015. – 5/41507.
4. О формировании Республиканского формуляра: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 27 декабря 2012 г., № 1519.
5. Технический кодекс установившейся практики: Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь Минск, 2015. – 112 с.
6. Onder, G. Polypharmacy / G. Onder, A. Marengoni // JAMA. – 2017. – Vol. 318, № 17. – P. 1728.
7. Hajjar, E. R. Polypharmacy in elderly patients / E. R. Hajjar, A. C. Cafiero, J. T. Hanlon // Am. J. Geriatr. Pharmacother. – 2007. – Vol. 12, № 5 (4). – P. 345–351.
8. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication / J.-L. Montastruc [et al.] // *Thérapie*. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 257–262.
9. Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions / WHO [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1. – Дата доступа: 28.12.2018.
10. A prospective study on adverse drug reactions of antibiotics in a tertiary care hospital / M. Shamna [et al.] // *Saudi Pharm. J.* – 2014. – Vol. 22. – P. 303–308.
11. Pontes, H. Safety Signal Detection: The Relevance of Literature Review / H. Pontes, M. Clément, V. Rollason // *Drug Safety*. – 2014. – Vol. 37, №7. – P. 471–479.
12. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review / R. I. Howard [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 2. – P. 136–147.
13. Preventable drug-related hospital admissions / A. G. Winterstein [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 36 – P. 1238–1248.
14. Beijer, H. J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies / H. J. Beijer, C. J. de Blaeij // *Pharm. World Sci.* – 2002. – Vol. 24, № 2. – P. 46–54.
15. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients / D. C. Suh [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2000. – Vol. 34, № 12. – P. 1373–1379.
16. Watanabe, J. H. Cost of prescription drug-related morbidity and mortality / J. H. Watanabe, T. McInnis, J. D. Hirsch // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 52, № 9. – P. 829–837.
17. Актуальные вопросы мониторинга безопасности лекарственных средств в Российской Федерации / М. А. Мурашко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 2. – С. 72–79.
18. Kaufman, G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting / G. Kaufman // *Nursing Standard*. – 2016. – Vol. 30, № 50. – P. 53–63.
19. Туберкулез и фармаконадзор / Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://www.who.int/tb/challenges/pharmacovigilance/ru/>. – Дата доступа: 05.11.2018.
20. Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Реестры РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Минск,

2014. – Режим доступа: URL: <http://www.rceth.by>. – Дата доступа: 12.11.2018.

21. Годовальников, Г. В. Развитие системы фармаконадзора в Республике Беларусь [Электронный ресурс] / Г. В. Годовальников // Ремедиум. – 2006. – № 6. – Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/razvitie-sistemy-farmakonadzora-v-respublike-belarus>. – Дата доступа: 13.11.2018.

22. Система фармаконадзора как эффективный инструмент пострегистрационного мониторинга лекарственных средств / С. В. Сеткина [и др.] // Актуальные вопросы фармации Республики Беларусь: сб. тр. 9-го съезда фармац. работников РБ в 2 ч., Минск, 22 апр. 2016 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. Л. А. Реутской. – Минск: БГМУ, 2016. – Ч. 2. – С. 87–91.

23. Об утверждении Инструкции о порядке организации системы фармаконадзора и порядке контроля производителей лекарственных средств на предмет соответствия организации и функционирования системы фармаконадзора требованиям Надлежащей практики фармаконадзора: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 20 мая 2015 г., № 75 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2015. – 8/30178.

24. Об утверждении технического кодекса установившейся практики [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 4 июня 2015 г., № 80. – Режим доступа: [https://www.rceth.by/Documents/3mz2poN564-2015\(33050\)20150604.pdf](https://www.rceth.by/Documents/3mz2poN564-2015(33050)20150604.pdf). – Дата доступа: 25.01.2019.

25. Кучко, А. М. Флупиртин-содержащие лекарственные средства: отзыв регистрационных удостоверений / А. М. Кучко // Новости экспертизы и регистрации. – 2018. – № 6 (162). – С. 80–81.

26. Об утверждении Инструкции о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные средства и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 апреля 2015 г. №48 // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2015. – 8/29895.

27. Global vaccine safety stakeholders and

services / WHO [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://vaccine-safety-training.org/global-vaccine-safety-stakeholders-and-services.html>. – Дата доступа: 27.12.2018.

28. Соглашение о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках Евразийского экономического союза, 23 декабря 2014 г. // Евразийская экономическая комиссия, 2018 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://www.eurasian-commission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/Pages/%D0%A1%D0%BE%D0%B1%D1%8B%D1%82%D0%B8%D1%8F.aspx>. – Дата доступа: 21.11.2018.

29. Правила надлежащей практики фармаконадзора: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г., № 87 // Национальный портал РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <https://www.rceth.by/ru/Documents/Drug/8>. – Дата доступа: 28.11.2018.

30. Об актах Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий в рамках Евразийского экономического союза: Распоряжение Совета ЕАЭК, 17 мая 2017 года № 15 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://pravo.by/document/?gu_id=3871&p0=F41700129. – Дата доступа: 29.11.2018.

31. Pharmacovigilance in Italy: An overview / E. Russo [et al.] // Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. – 2013. – Vol. 4 (Suppl 1). – P. 20–28.

32. Актуальные проблемы мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств в Республике Беларусь. сравнительный анализ результатов анкетирования студентов и врачей / Т. С. Бондаренко [и др.] // Фундаментальная наука в современной медицине. – 2016: материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной, Т. В. Тереховой. – Минск: БГМУ, 2016. – С. 57–61.

33. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two «challenging» case reports / C. Palleria [et al.] // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2013. – Vol. 4 (Suppl 1) – P. 66–72.

34. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a

systematic review / F. R. Varallo [et al.] // *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*. – 2014. – Vol. 48, № 4. – P. 739–747.

35. Inácio, P. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review / P. Inácio, A. Cavaco, M. Airaksinen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 83. – P. 227–246.

36. Margraff, F. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients: An Overview of Fifty Countries / F. Margraff, D. Bertram // *Drug Safety*. – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 409–419.

37. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review / Al Dweik [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 83, № 4. – P. 875–883.

38. Хосева, Е. Н. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор) / Е. Н. Хосева, Т. Е. Морозова // *Качественная клиническая практика*. – 2013. – № 3. – С. 40–45.

39. Пиневиц, Д. Л. Состояние и перспективы развития службы клинической фармакологии в Республике Беларусь / Д. Л. Пиневиц, Л. Н. Гавриленко // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. – Минск: ГУ РНПЦ МТИУЭЗ, 2015. – № 5. – С. 4–8.

40. Об утверждении примерных штатных нормативов медицинских и других работников поликлиник и детских поликлиник (поликлинических отделений) и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Элек-

тронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 03 декабря 2012 г., № 185, в редакции постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 20 января 2018 г., № 10. – Режим доступа: <http://edu.gov.by/sistema-obrazovaniya/glavnoe-upravlenie-obshchego-srednego-doshkolnogo-i-spetsialnogo-obrazovaniya/doshkolnoe-obrazovanie/normativnye-pravovye-akty/organizatsiya-meditsinskogo-soprovozhdeniya-v-uchrezhdeniyakh-doshkolnogo-obrazovaniya/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%E2%84%96185%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%BA%D0%B8%20%D1%88%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8B.docx> – Дата доступа: 25.01.2019.

41. Гавриленко, Л. Н. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия: мультидисциплинарный подход / Л. Н. Гавриленко // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. – Минск: ГУ РНПЦ МТИУЭЗ. – 2018. – № 2 (95). – С. 69–75.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра организации и экономики фармации
с курсом ФПК и ПК,
тел. моб.: +375293354353,
e-mail: student-pharma-nik@mail.ru,
Марченков Н. В.

Поступила 08.02.2019 г.